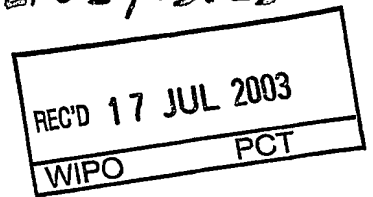


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



EP03/05695



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 24 462.6

**Anmeldetag:** 03. Juni 2002

**Anmelder/Inhaber:** Bayer Aktiengesellschaft,  
Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Verwendung von cGMP stimulierenden  
Verbindungen

**IPC:** A 61 K 31/5365

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 03. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Faust

### Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen, insbesondere von Imidazo[1,3,5]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung einer Krankheitsbildes erreicht werden kann.

Verbindungen mit cGMP stimulierender Wirkung sind bekannt.

Die Synthese von Imidazo[1,3,5]triazinonen ist beschrieben in J. Org. Chem. (1979), 44(10), 1740-2; in J. Org. Chem. (1979), 44(22), 3835-9; in J. Org. Chem. (1981), 46(18), 3681-5 und J. Chem. Res. Synop. (1994), (3), 96-7. Über eine biologische Wirkung wird nicht berichtet.

Imidazo[1,3,5]triazinone mit antiviraler und/oder Antitumorwirkung sind beschrieben in Nucleosides Nucleotides (1987), 6(4), 663-78; in Eur. J. Med. Chem. (1992), 27(3), 259-66; in J. Heterocycl. Chem. (1993), 30(5), 1341-9; in J. Med. Chem. (1995), 38(18), 3558-68 und Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(2), 185-8. Die in diesen Literaturstellen genannten Verbindungen wurden meist als Guanin bzw. Guanosin-Analoga hergestellt und sind daher in der Regel in 2-Stellung mit -NH<sub>2</sub>, -SH oder -H substituiert. Keine der beschriebenen Verbindungen enthält einen Phenylring oder einen substituierten Phenylring in der 2-Stellung. Von keiner der beschriebenen Verbindungen ist eine inhibitorische Wirkung gegen Phosphodiesterasen beschrieben.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind potente Inhibitoren der cyclischen Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierenden Phosphodiesterasen (cGMP - PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnnyder (Trends

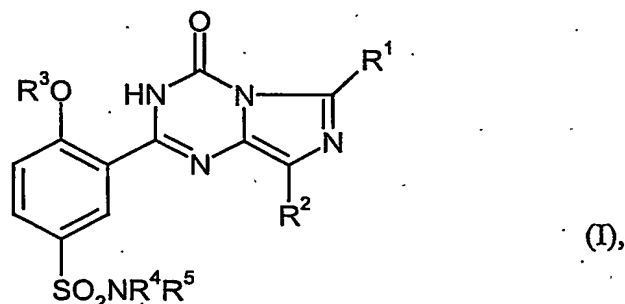
in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

In WO 0147928 sind Imidazo[1,3,5]triazinonen beschrieben, die sich unter anderem für die Behandlung der erektilen Dysfunktion und Impotenz eignen.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, anti-thrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komasa and C. Lugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

Die relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur führt zu einer heilsamen Verbesserung der Microzirkulation in Geweben, die cGMP metabolisierende Phosphodiesterasen beinhalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen, insbesondere von Imidazo[1,3,5]triazinonen der allgemeinen Formel (I)



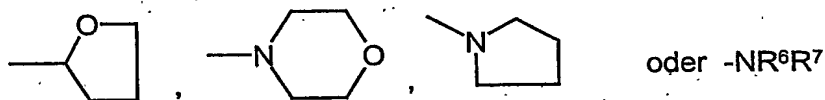
in welcher

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

$R^2$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht,

5  $R^3$  für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

10  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

15

worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

20

und/oder seinerseits (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

25

worin

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

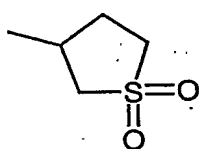
30

oder

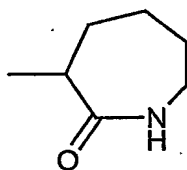
$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

5 und

$R^5$  für Reste der Formeln



oder



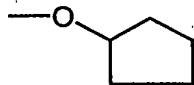
steht

10

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden,  
durch Halogen, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

15



,  $-NR^{10}R^{11}$  oder  $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

substituiert ist,

20

worin

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl  
bedeuten,

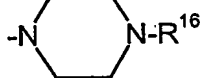
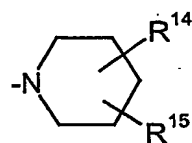
25

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
bedeuten,

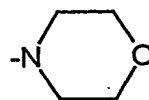
oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln

5



oder



bilden,

worin

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

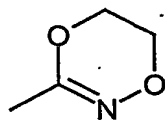
15

$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

und

$R^{15}$  einen Rest der Formel

20



bedeutet,

oder

25

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

R<sup>16</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

5

10

15

20

25

30

und deren Salze, N-Oxide, Hydrate und Hydrate der Salze sowie isomere Formen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer cilliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist, zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz, Schädel-Hirn Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Koerperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante

der Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

5 Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft die Verwendung sowohl der Enantiomeren als auch der Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10 Die erfindungsgemäß verwendeten Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

30 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.



(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bzw. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

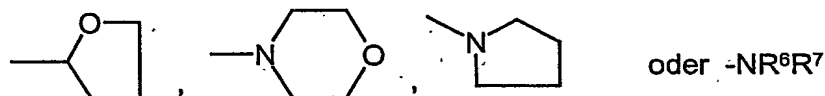
in welcher

R<sup>1</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

$R^2$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,

$R^3$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

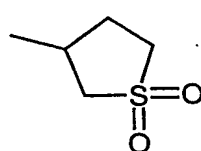
und/oder seinerseits (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiert sind,

oder

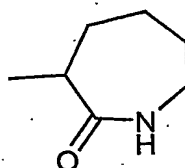
$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

und

R<sup>5</sup> für Reste der Formeln



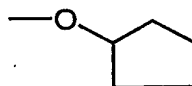
oder



steht

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

substituiert ist,

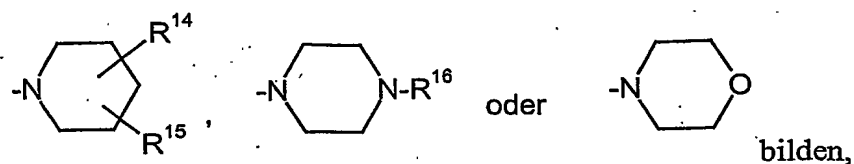
worin

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



worin

5  $R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

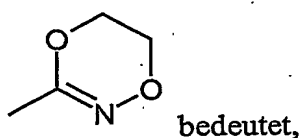
10

$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

und

15

$R^{15}$  einen Rest der Formel



oder

20

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH<sub>3</sub> bilden,

$R^{16}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

25

Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrrol oder Thienyl bedeutet

und deren Salze, Hydrate, N-Oxide und isomere Formen.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

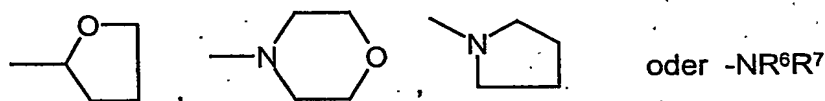
5 in welcher

$R^1$  für Methyl oder Ethyl steht,

$R^2$  für n-Propyl oder für Cyclopentyl steht,

10  $R^3$  für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy, Hydroxy oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach,  
15 gleich oder verschieden, durch Hydroxy,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



20 substituiert ist,

worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,  
25

und/oder seinerseits  $(C_1-C_6)$ -Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NH_2$  substituiert sind,  
30

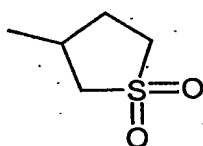
oder

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

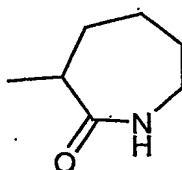
5

und

$R^5$  für Reste der Formeln



oder



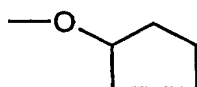
steht

10

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden,  
durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln

15



,  $-NR^{10}R^{11}$  oder  $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

substituiert ist,

20

worin

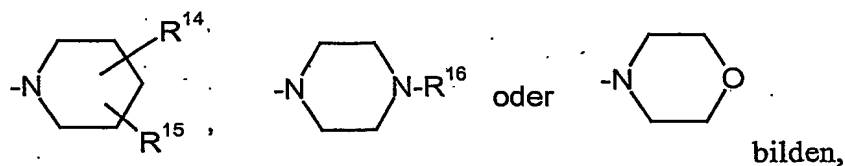
$R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl be-  
deuten,

25

$R^{12}$  und  $R^{13}$  Methyl bedeuten,

oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



worin

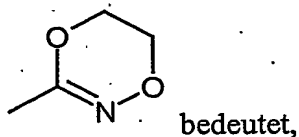
10  $R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder einen Rest der Formel  $-(CH_2)_2-OH$  bedeuten,

oder

15  $R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

und

$R^{15}$  einen Rest der Formel



oder

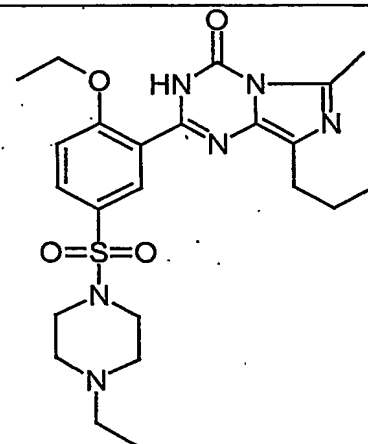
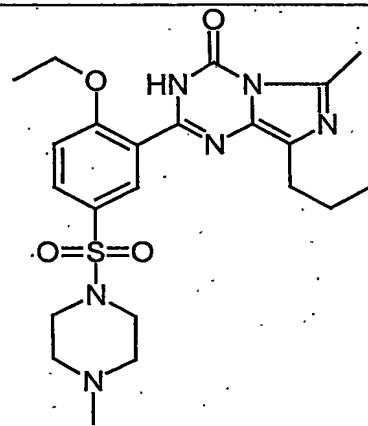
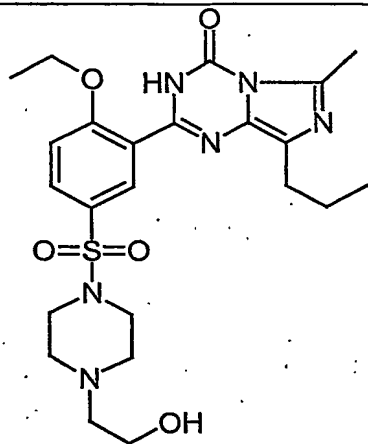
$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

25  $R^{16}$  Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel  $-(CH_2)_2-OH$  bedeutet

und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen.

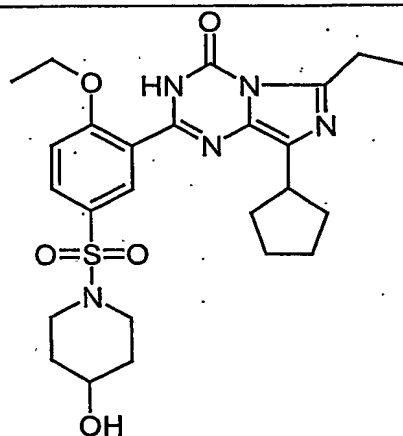
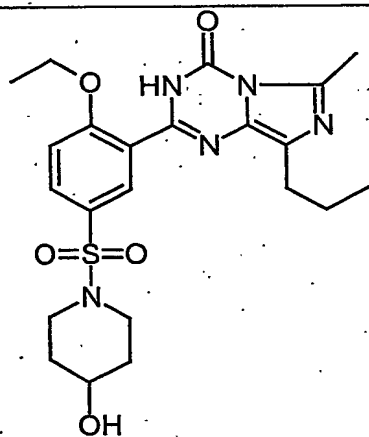
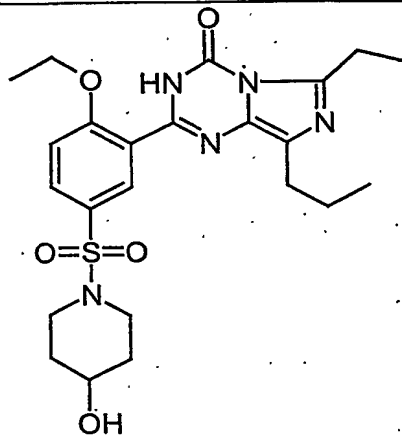
Ganz besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung folgender Verbindungen:

Struktur

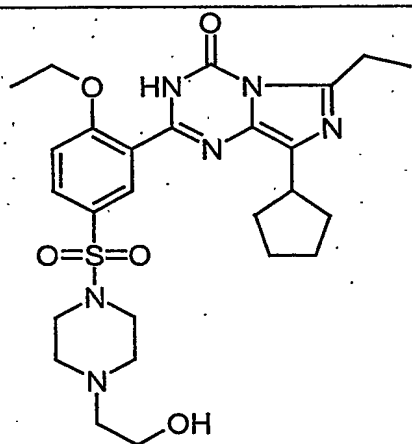
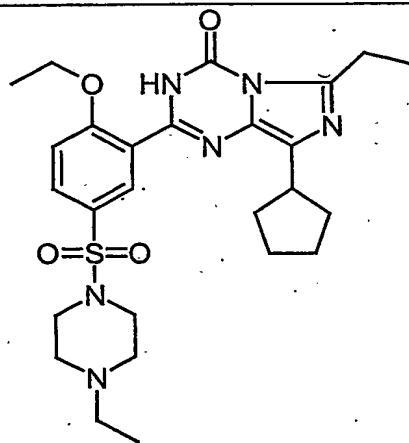
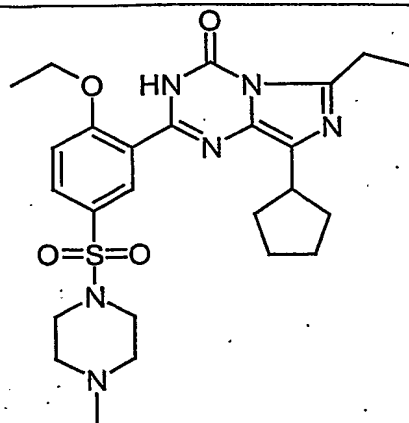




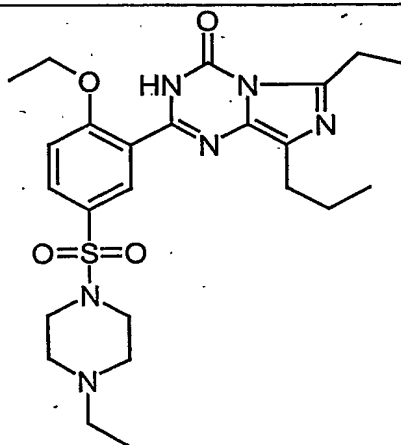
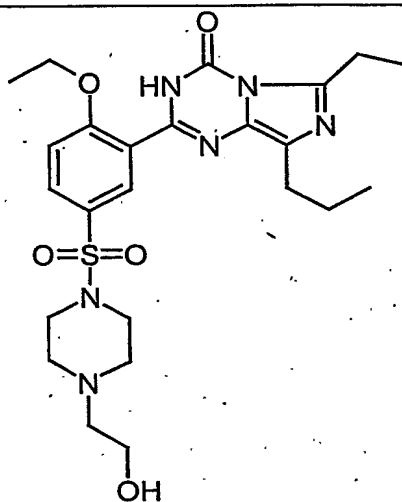
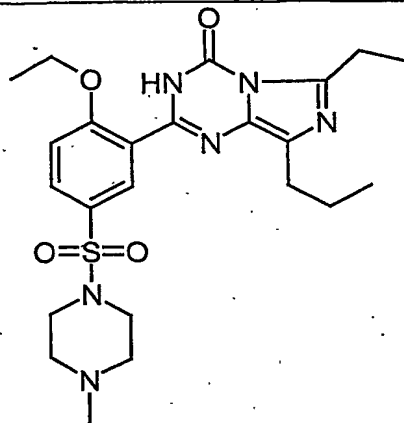
Struktur

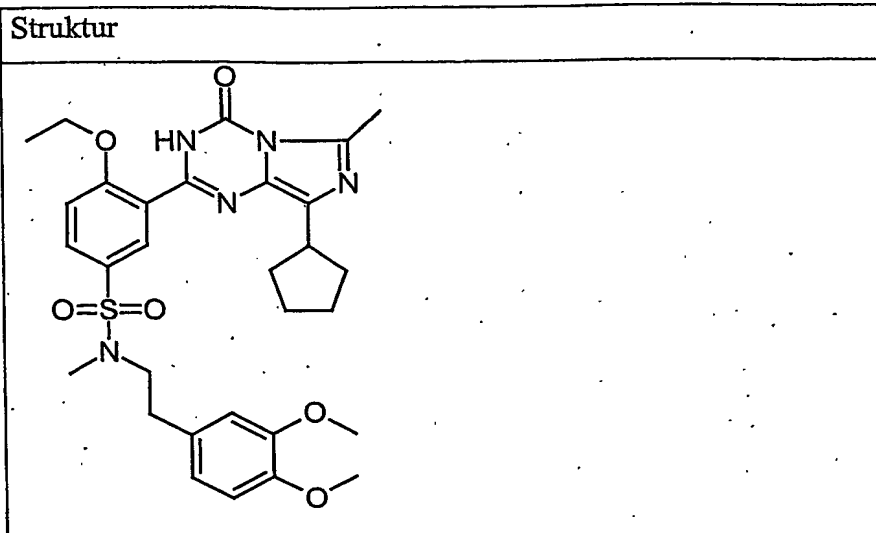


Struktur



Struktur





und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen und ihre Herstellung sind in der  
5 WO/0147928 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO/0147928 wird ausdrücklich  
Bezug genommen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind geeignet zur Prophylaxe  
und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-  
10 Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-  
regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related  
diseases' bezeichnet).

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Be-  
15 handlung von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation  
eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine  
Verbesserung und/oder Heilung eines Krankheitsbildes erreicht werden kann.

Dabei führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen zu einer Erhöhung  
20 der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle

Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

5 Insbesondere werden die genannten Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie  
10 anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs.

15

Insbesondere werden die genannten Verbindungen auch zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist, zur Verbesserung der  
20 Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post  
25 stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler  
30 Degeneration, Amyotlateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante der

Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose, verwendet.

Die Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's) kann wie folgt bestimmt werden.

5 Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ<sup>R</sup> Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

15 Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq  $^3\text{HcAMP}$  oder  $^3\text{HcGMP}$  enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist  $10^{-6}$  mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 20 30 min ca. 50 % des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat  $^3\text{HcAMP}$  verwendet und dem Ansatz  $10^{-6}$  mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die  $\text{Ca}^{2+}$ -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 µM  $\text{CaCl}_2$  und 0,1 µM Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM 25 AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [ $^3\text{H}$ ] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [ $^3\text{H}$ ] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test 30 wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für

die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [ $^3\text{H}$ ] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz  $10^{-6}$  M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden  $10^{-7}$  M Calmodulin und  $1\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [ $^3\text{H}$ ] cGMP SPA assay gemessen.

Die Gedächtnisleistung kann durch einen Objekt-Wiedererkennungstest bestimmt werden. Mit dem Test wird die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden, gemessen.

Der Test wird wie in Blokland et al, *NeuroReport* 1998, 9, 4205; Ennaceur et al, *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur et al, *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136 beschrieben, durchgeführt.

Die Inhibition einer oder mehrere Phosphodiesterasen dieses Typs führt zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) und Hydrate können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiernitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.B. perlingual, sublingual-conjunctival, otisch, buccal, intravenös, nasal, rektal, inhalativ oder als Implantat.

10 Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z.B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer  
20 Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in  
25 Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.



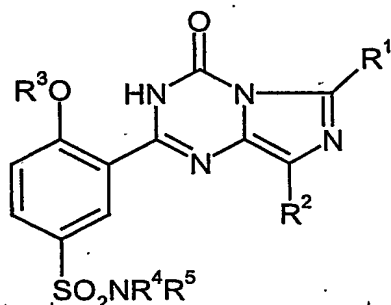
**Patentansprüche**

1. Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose und/oder Krebs.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung, zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz, Schädel-Hirn Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration,

Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

5

4. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als cGMP stimulierende Verbindung mindestens ein Imidazo[1,3,5]triazinon der allgemeinen Formel (I)



(I),

10

in welcher

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

15

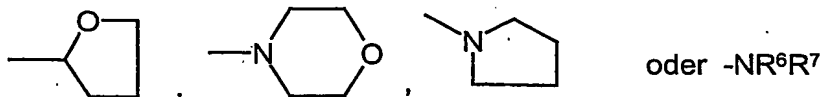
R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

20

R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₈)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

25



substituiert ist,

5

worin

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

10

und/oder seinerseits (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

15

worin

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

20

oder

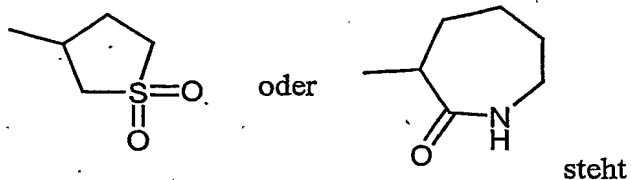
R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

25

und

R<sup>5</sup> für Reste der Formeln

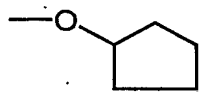
- 27 -



oder

5

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

10

substituiert ist,

worin

15

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

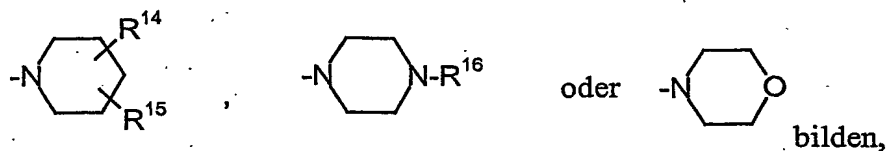
R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

20

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln

25



worin

5  $R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff  
 oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy  
 substituiert ist,

oder

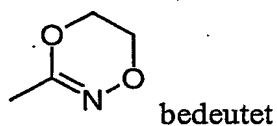
10

$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

und

15

$R^{15}$  einen Rest der Formel



oder

20

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

25  $R^{16}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls  
 durch Hydroxy substituiert ist, oder

einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu  
 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen eingesetzt wird.

- 5 5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als cGMP stimulierende Verbindung, Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

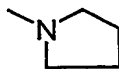
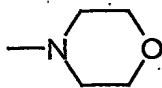
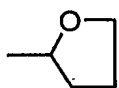
in welcher

10  $R^1$  für Methyl oder Ethyl steht,

$R^2$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,

15  $R^3$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

20  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

25

substituiert ist,

worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

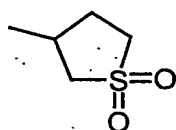
und/oder seinerseits (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NH_2$  substituiert sind,

oder

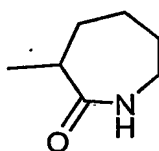
$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

und

$R^5$  für Reste der Formeln



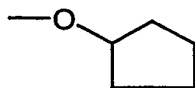
oder



steht.

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



$-NR^{10}R^{11}$  oder  $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

substituiert ist,

worin

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

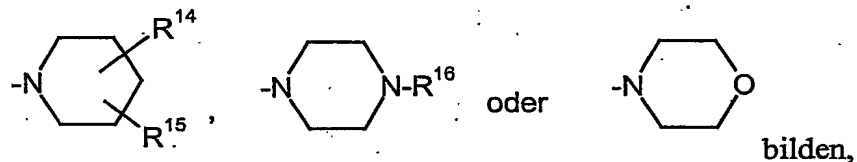
5

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

10

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



15

worin

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

oder

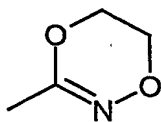
$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

25

und

$R^{15}$  einen Rest der Formel





bedeutet,

oder

5  $R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

$R^{16}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_5)$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrrol oder Thienyl bedeutet

10

und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen eingesetzt werden.

15

6. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als cGMP stimulierende Verbindung, Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eingesetzt werden,

in welcher

20

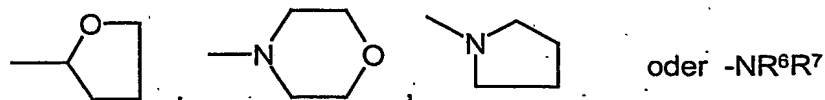
$R^1$  für Methyl oder Ethyl steht,

$R^2$  für n-Propyl oder für Cyclopentyl steht,

$R^3$  für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

25

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy, Hydroxy oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

5

worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

10

und/oder seinerseits ( $C_1-C_6$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NH_2$  substituiert sind,

15

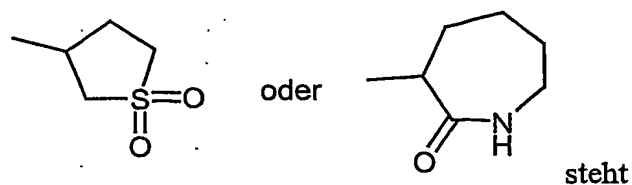
oder

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

20

und

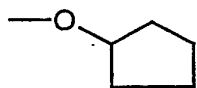
$R^5$  für Reste der Formeln



25

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln



$-NR^{10}R^{11}$  oder  $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

5

substituiert ist,

worin

10

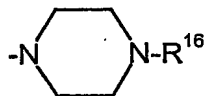
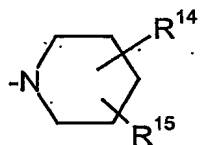
$R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

$R^{12}$  und  $R^{13}$  Methyl bedeuten,

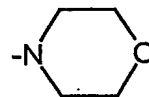
15

oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



oder



bilden,

20

worin

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder einen Rest der Formel  $-(CH_2)_2-OH$  bedeuten,

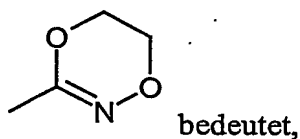
25

oder

$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

und

5  $R^{15}$  einen Rest der Formel



oder

10

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

$R^{16}$  Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel  $-(CH_2)_2-OH$  bedeutet

15

und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen.

7. Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann, enthaltend mindestens eine cGMP stimulierenden Verbindungen.

20

8. Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuro-pathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung von

25

Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose und/oder Krebs, enthaltend mindestens eine cGMP stimulierenden Verbindungen.

5

9. Arzneimittel zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung, zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, Altersassozierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassozierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotropher Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose, enthaltend mindestens eine cGMP stimulierenden Verbindungen.

10

15

20

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 enthaltend als cGMP stimulierende Verbindung mindestens eine Verbindung wie in den Ansprüchen 4 bis 6 definiert.

25

Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen, insbesondere von Imidazo[1,3,5]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**